

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Francis BERENBAUM

Service de rhumatologie
Hôpital Saint-Antoine
75571 Paris Cedex 12
francis.berenbaum@sat.ap-hop-paris.fr

La famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comporte 3 grands groupes de molécules que sont les AINS dits classiques, (diclofénac, naproxène, oxicams, profènes, indométacine, sulindac...), l'aspirine, et très récemment les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase-2 ou coxibs (célecoxib, rofécoxib). Cette dernière famille d'AINS a été conçue à partir d'avancées fondamentales majeures découvertes au début des années 1990 dans le domaine de l'inflammation (en particulier la découverte de 2 cyclo-oxygénases¹). On peut remarquer que ces nouveaux AINS font partie de cette nouvelle famille de médicaments dits intelligents, car ils ont été conçus non pas par hasard ou de façon empirique (comme l'aspirine, la cortisone, les sels d'or ou la pénicilline), mais bien à la suite d'un raisonnement scientifique. Cependant, malgré ces avancées importantes qui ont entraîné un progrès dans le domaine de la tolérance digestive,

la prescription d'un AINS doit obéir à certaines règles afin d'éviter la survenue d'effets indésirables parfois graves² (v. tableau).

Par ailleurs, il est important de noter l'existence d'une susceptibilité individuelle variable selon les classes d'AINS, à la fois en termes de tolérance et d'efficacité. Il ne faut donc pas hésiter à changer de classe d'AINS ou à faire varier la dose afin de rendre optimal le rapport de l'efficacité à la tolérance. Cette susceptibilité individuelle n'est pas expliquée aujourd'hui.

PRINCIPALES INDICATIONS

En dehors des indications générales (fièvre, syndrome grippal), les AINS font partie de l'arsenal thérapeutique de nombreuses maladies, même si ces prescriptions sont souvent hors AMM (Autorisation de mise sur le marché) du fait d'un déficit en études contrôlées.

Rhumatologie

Rhumatismes inflammatoires aigus et chroniques périphériques

Les AINS (classiques, coxibs, aspirine) ont un effet anti-inflammatoire, en diminuant la rougeur et la chaleur locales, l'importance de l'épanchement et en réduisant la période de dérouillage matinal. Le traitement peut, en cas de nécessité, être poursuivi plusieurs années comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde par exemple. Une préférence pour l'aspirine est parfois donnée dans la maladie de Still de l'enfant et le rhumatisme articulaire aigu.

Arthrites microcristallines (goutte, chondrocalcinose, hydroxyapatite)

Les AINS (classiques, aspirine) constituent le traitement de 1^{re} intention. Ils réduisent de façon souvent spectaculaire les signes inflammatoires locaux,

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent la famille thérapeutique la plus consommée au monde en raison de leur efficacité anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et même antiagrégante plaquettaire pour l'aspirine à faibles doses. Une nouvelle famille est venue enrichir cette classe thérapeutique (qui comprenait jusqu'alors les AINS non salicylés et l'aspirine) ces dernières années : les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase-2 ou coxibs. Ces nouveaux anti-inflammatoires ont permis de réduire de 50 % le risque d'ulcères et d'hémorragies digestives, ce qui revient à un risque observé dans une population ne prenant pas d'anti-inflammatoires. Mais certaines questions (en particulier dans le domaine cardiovasculaire) n'ont pas encore trouvé de réponses définitives.

Malgré leur bonne tolérance globale, la prescription des AINS, y compris des coxibs, impose certaines règles simples qui permettent dans la grande majorité des cas d'éviter les rares effets indésirables graves.

Inflammation et anti-inflammatoires

TABLEAU
Bonnes pratiques cliniques de prescription d'un AINS

Mesures générales

- Éviter la prescription de tout AINS chez les personnes de plus de 75 ans
- Éviter la prescription d'un AINS lorsqu'il existe un des facteurs de risque suivants : antécédent ulcéreux (sauf coxib), insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, HTA déséquilibrée, sujet hospitalisé, traitement par diurétiques, β -bloquant, anticoagulants oraux, aspirine (sauf coxib s'il s'agit d'une indication cardiovasculaire), héparine (sauf coxib)
- Ne jamais associer 2 AINS et éviter l'association corticoïdes + AINS (sauf coxib ?)
- Privilégier le paracétamol lorsque la supériorité des AINS n'est pas démontrée
- Toujours rechercher la plus petite dose efficace
- Associer une protection gastrique (inhibiteur de la pompe à protons, misoprostol) lorsqu'il existe un facteur de risque ou si le patient a plus de 65 ans (sauf coxib à moins qu'il y ait prise concomitante d'aspirine)
- Éviter les traitements au long cours
- Contre-indiquer les AINS au cours de la grossesse, formellement au 3^e trimestre
- Éviter les AINS chez un patient souffrant d'entérocolopathie inflammatoire

Mesures spécifiques

- *Chez la personne de plus de 65 ans* : s'assurer d'une bonne hydratation et surveiller l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs
- *Antécédent de bronchospasme à un AINS* : contre-indiquer tout autre AINS (sauf peut-être un coxib)
- *Prescription d'un coxib* : coprescription indispensable d'aspirine faible dose en cas d'indication cardiovasculaire
- *Prescription d'un pyrazolé* : surveiller mensuellement l'hémogramme
- *Patient traité par anticoagulants oraux, phénytoïne, digoxine, sulfamides hypoglycémiants, gentamycine, lithium* : s'assurer de l'absence de surdosage lors des premières semaines de traitement par AINS
- *Coprescription d'aspirine à visée antiagrégante* : retarder la prise de l'AINS de quelques heures après la prise d'aspirine (sauf coxib)

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien. HTA : hypertension artérielle.

au même titre que la colchicine. L'aspirine possède même des propriétés uricosuriques, mais uniquement à fortes doses (supérieures à 3 g/24 h). Un seul coxib a fait l'objet d'une étude randomisée contrôlée dans la goutte. Il s'agit de l'étoricoxib (pas encore disponible en France) qui a montré une efficacité comparable à l'indométacine.³ Le traitement par AINS peut être interrompu rapidement dès que la poussée inflammatoire a guéri.

Spondylarthropathies

Les symptômes associés aux spondylarthropathies sont tellement sensibles aux AINS qu'ils sont parfois considérés comme un critère diagnostique.⁴ C'est dire à quel point les AINS sont indispensables chez la plupart des malades. Parmi les coxibs, seul le célé-

coxib a démontré une efficacité comparable à un AINS classique.⁵ La durée du traitement est variable, en fonction du profil évolutif de la maladie.

Arthroses périphérique et rachidienne, pathologie discale

Les AINS (classiques, coxibs, aspirine) font partie de l'arsenal thérapeutique classique mis à la disposition du prescripteur pour soulager les symptômes liés à l'arthrose, au même titre que le paracétamol. La meilleure tolérance globale du paracétamol, surtout chez la personne âgée, constitue l'argument principal pour ne proposer un AINS qu'en seconde intention dans ces indications.^{6,7} Cependant, ce « dogme » a été récemment remis en question du fait de la publication d'études montrant une efficacité nettement supérieure des AINS

comparativement au paracétamol.^{8,9} La faculté actuelle de réduire la toxicité digestive en prescrivant un coxib ou en associant un inhibiteur de la pompe à protons pourrait aboutir à un rapport de l'efficacité à la tolérance égal voire meilleur dans certains cas (p. ex. lors des poussées inflammatoires d'arthrose périphérique avec épanchement articulaire et dérouillage matinal) que le paracétamol. Les AINS sont prescrits en cure courte, la dose est diminuée dès que les douleurs s'atténuent.

Pathologie abarticulaire, tendinites, bursites

Les AINS sont très largement prescrits dans ces affections en raison de leur efficacité qui pourrait être supérieure à celle des antalgiques périphériques, même si nombre d'entre eux n'ont pas l'AMM dans ces indications. Ils sont prescrits en cure courte, n'excédant pas 1 à 2 semaines en général.

Cardiologie

Pathologies coronaires

L'aspirine à faible dose (inférieure à 325 mg/24 h) est un puissant antiagrégant plaquettaire, efficace dans la prévention secondaire des récurrences d'infarctus du myocarde, dans la phase aiguë d'un infarctus et au cours de l'angor instable. Une disparition de l'effet antiagrégant plaquettaire ayant été observée lors de la prise de certains AINS classiques juste avant celle d'aspirine, il est conseillé de retarder la prise d'un AINS classique de quelques heures après la prise de l'aspirine.¹⁰

Péricardites

Les AINS classiques sont souvent utilisés pour soulager la douleur de péricardite, qu'elle soit isolée ou associée à une insuffisance rénale chronique, ou à une connectivite (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, connectivite mixte). Il n'existe que très peu d'études contrôlées prouvant l'efficacité ou la dose nécessaire des AINS dans cette indication. Le choix et la dose de l'AINS restent donc empiriques et se font en fonction des habitudes de chacun.

Autres indications

Plusieurs études contrôlées randomisées ont démontré l'efficacité des AINS

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

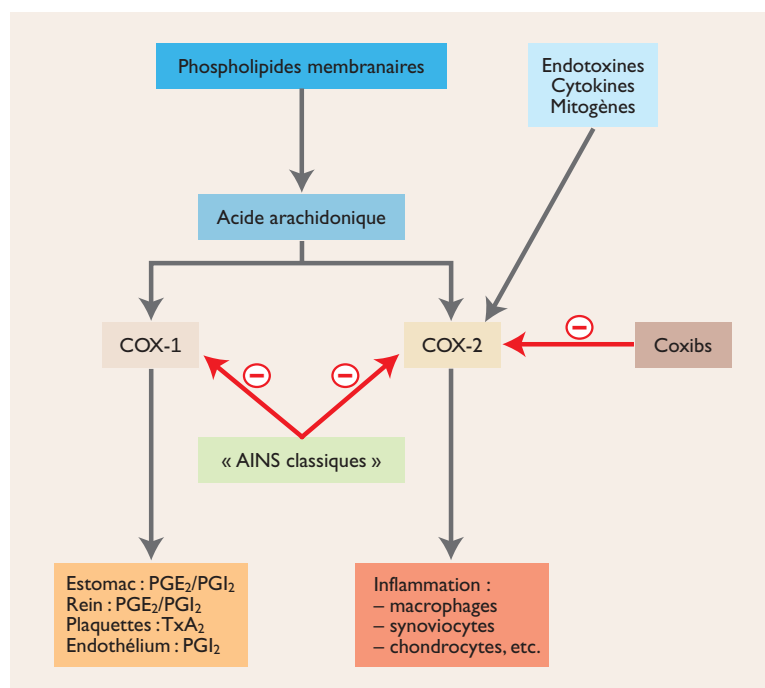
classiques et de l'aspirine au cours des crises de migraine. En revanche, les AINS ne sont pas considérés comme un traitement de fond de la migraine. Les coxibs actuellement sur le marché n'ont pas l'AMM dans cette indication. Plusieurs AINS (y compris certains coxibs) sont efficaces dans différents types de douleurs aiguës telles que les dysménorrhées, les douleurs post-chirurgicales ou les douleurs après extraction dentaire. Certains types de douleurs chroniques, en particulier cancéreuses comme les métastases osseuses, sont parfois bien soulagés par les AINS et représentent donc une arme antalgique complémentaire des autres thérapeutiques à visée antalgique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables digestifs

AINS classiques

En inhibant l'activité enzymatique des cyclo-oxygénases, étape enzymatique limitante dans la synthèse des prostaglandines, ils diminuent la synthèse de ces médiateurs lipidiques dans les tissus cibles. Or, les prostaglandines ont des effets différents en fonction du lieu de synthèse, de leur concentration et de leur type. Lorsqu'il existe un foyer inflammatoire, les AINS diminuent les signes cliniques d'inflammation mais, dans le même temps, ils diminuent la synthèse des prostaglandines physiologiques cytoprotectrices gastriques (v. figure). Ainsi, efficacité et toxicité digestives des AINS classiques sont indissociables. On distingue classiquement les effets indésirables bénins (gastrite, nausée, dyspepsie) des effets indésirables graves (ulcère peptique, hémorragie digestive, perforation, obstruction). Ces complications peuvent survenir quel que soit le mode d'administration. L'apparition d'une dyspepsie ne peut pas être considérée comme un signal d'alerte d'une complication grave.¹¹ D'ailleurs, plus de 70 % des ulcères ne sont précédés d'aucun symptôme inaugural.¹² Globalement, les AINS classiques augmentent le risque de survenue d'un ulcère d'un facteur 3 à 5 mais les résultats diffèrent d'une étude à l'autre. Il n'est pas possible aujourd'hui de classer les AINS classiques en fonction



Hypothèse à l'origine de la conception des coxibs. La cyclo-oxygénase-1 (COX-1) ubiquitaire, est à l'origine de la synthèse de prostaglandines physiologiques dans de nombreux tissus, en particulier au niveau de la muqueuse gastrique. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) n'est active, en général, que dans certaines situations de stress, en particulier dans un environnement inflammatoire. L'épargne de l'activité COX-1 avec un coxib permet la poursuite d'une synthèse physiologique de prostaglandines par la muqueuse gastrique. PGE₂ : prostaglandine E₂; PGI₂ : prostacycline; TxA₂ : thromboxane A₂.

du degré de toxicité digestive, pour une même efficacité clinique. On estime qu'un événement digestif grave survient chez 1 à 2 % des patients sous AINS classiques depuis 3 mois et chez 2 à 5 % des patients sous AINS classiques depuis 1 an. Les complications digestives graves peuvent survenir dès la 1^{re} prise mais aussi après plusieurs années d'un traitement jusque-là bien toléré. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Il s'agit de l'âge, de la prise de nombreux médicaments, du fait d'être hospitalisé, d'un antécédent d'ulcère gastrique, de la prise concomitante d'un corticoïde, d'aspirine, même à faibles doses ou d'un autre AINS classique. Une corrélation avec une infection à *Helicobacter pylori* reste controversée.^{13,14}

Des lésions du grêle (entéropathie, perforation, sténose), de l'œsophage (œsophagite, sténose) et du côlon (colite, ulcère) peuvent aussi survenir. Des lésions anorectales ont été rapportées

lors des traitements par suppositoires. Enfin, les AINS (classiques, coxibs, aspirine) peuvent être responsables de poussées d'entéropathies inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

Cas particulier des coxibs

Les coxibs sont des inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). En effet, la découverte d'une COX-2 présente essentiellement en situation inflammatoire et une COX-1 ubiquitaire a abouti au début des années 1990 à l'hypothèse suivante : un médicament capable d'inhiber la COX-2 tout en préservant l'activité COX-1 posséderait la même efficacité anti-inflammatoire que les AINS classiques (par diminution de synthèse des prostaglandines issues de la COX-2) mais sans en avoir les effets indésirables gastriques, le maintien de l'activité COX-1 permettant la poursuite d'une synthèse physiologique de prostaglandines gastriques (v. figure).

Inflammation et anti-inflammatoires

Deux études récentes évaluant la tolérance digestive du célécoxib pour l'une,¹⁵ et du rofécoxib comparée à celle d'un AINS classique,¹⁶ ont permis de conclure qu'un coxib diminue d'environ 50 % le risque de survenue d'un événement digestif grave en comparaison à un AINS classique. Cette amélioration de tolérance n'est plus certaine lorsque le patient prend aussi de l'aspirine à faible dose à visée anti-agrégante. En outre, certaines données expérimentales¹⁷ signalent un risque de retard à la cicatrisation d'un ulcère gastrique aigu avec les coxibs contre-indiquant ces molécules en cas d'ulcère évolutif. Enfin, les coxibs restent contre-indiqués au cours des entéropathies inflammatoires, du fait d'une toxicité comparable à celle des AINS classiques.

Tolérance rénale

La tolérance rénale des AINS chez le sujet sain, jeune et bien hydraté est excellente. En revanche, du fait de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales, ils peuvent aboutir à une diminution de la filtration glomérulaire et à une rétention hydrosodée responsables d'œdèmes, d'hypertension artérielle et de décompensation cardiaque chez les patients ayant à la base des anomalies de perfusion rénale. Il s'agit des sujets âgés, de patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale, de glomérulonéphrite chronique, d'insuffisance hépatique, de lupus, de diabète, de patients sous diurétiques ou β -bloquants. Par ailleurs, l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut être diminuée par l'introduction d'un AINS.

Jusqu'à présent, il n'a pas été possible de démontrer une meilleure tolérance rénale des coxibs par rapport aux AINS classiques.¹⁸ Pour certains, des différences de tolérance rénale, surtout en termes d'œdèmes des membres inférieurs, pourraient exister entre les coxibs, les œdèmes apparaissant moins fréquemment sous célécoxib que sous rofécoxib dans certaines études.¹⁹ Cependant, des problèmes méthodologiques dans ces essais empêchent, à l'heure actuelle, de conclure avec certitude sur ce point. Les précautions d'emploi des coxibs restent donc les

mêmes que les AINS classiques en termes de tolérance rénale. D'autres effets indésirables rénaux dus aux AINS peuvent survenir, sans rapport avec l'inhibition des prostaglandines, mais par réaction d'hypersensibilité : néphrite interstitielle aiguë, glomérulopathie.

Effets indésirables cardiovasculaires

La découverte d'une augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde sous rofécoxib dans un essai thérapeutique a mis en exergue un nouveau problème de tolérance avec ce type d'anti-inflammatoire.¹⁶ En effet, il a été observé un risque de 0,4 % dans un groupe de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde prenant 50 mg de rofécoxib (soit 2 fois la dose maximale conseillée) contre 0,1 % dans le groupe naproxène (1 000 mg/j) [$p < 0,05$]. Deux hypothèses sont avancées : 1. l'inhibition exclusive de la COX-2 provoquerait un déséquilibre de synthèse entre prostaglandines vasodilatrices (issues de la COX-2) et prostaglandines vasoconstrictrices (issues de la COX-1) à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle et de la vasoconstriction coronaire ; 2. l'absence d'augmentation du risque sous coxib mais plutôt diminution du risque sous naproxène par effet antiagrégeant *aspirine-like*.^{20,21} Des études concernant la tolérance cardiovasculaire sont en cours avec de nouveaux coxibs. En attendant les résultats de ces études, il est recommandé d'accorder une vigilance particulière lors de la prescription d'un coxib lorsqu'il existe des facteurs de risque de thrombose artérielle, l'aspirine à visée antiagrégeante devant être soit maintenue, soit introduite si nécessaire (au risque d'une augmentation du risque gastrique, y compris avec un coxib).¹⁵

Autres effets indésirables

Les toxidermies aux AINS sont relativement fréquentes puisque dans certaines études elles occupent la seconde place des effets indésirables après les complications digestives.²² Elles sont en général bénignes (prurit, rash, urticaire) mais revêtent parfois un caractère de gravité (dermatose bulleuse, syndrome de Lyell). Tous les AINS

(classiques, aspirine, coxibs) peuvent entraîner ces complications, même si la fréquence du syndrome de Lyell paraît plus fréquente avec les oxicams.²²

Anémie, thrombocytopénie et agranulocytose ont été observées avec différents AINS. La fréquence des agranulocytoses sous pyrazolés a abouti à une restriction d'emploi ; seule la spondylarthrite ankylosante peut être traitée par ce médicament, sous couvert d'un hémogramme mensuel.

Des sensations neurosensorielles à type de vertiges, céphalées, étourdissement, « tête vide », des dépressions, ont été décrites avec les AINS, mais surtout avec l'indométacine. Des cas de méningite aseptique ont également été décrits avec différents AINS classiques et sous rofécoxib.

Une augmentation modérée des transaminases n'est pas rare et se normalise à l'arrêt du traitement. De véritables hépatites immuno-allergiques ou toxiques ont cependant été observées. La question d'une surveillance régulière de la fonction hépatique lors de la mise en route d'un traitement par AINS n'est pas résolue. Les AINS risquent de provoquer une insuffisance rénale chez les patients cirrhotiques et peuvent aggraver une ascite préexistante par rétention hydrosodée et résistance aux diurétiques. Les AINS sont donc contre-indiqués en cas de cirrhose. Un bronchospasme sous AINS (classique ou aspirine) est possible, lié à l'inhibition de la cyclo-oxygénase qui provoque une réorientation dans la cascade enzymatique de l'acide arachidonique vers la voie des leucotriènes, médiateur responsable de bronchoconstriction. L'épargne d'inhibition de la COX-1 observée avec les coxibs suggère un risque moindre.²³

Les AINS sont contre-indiqués au cours de la grossesse, et en particulier au cours du 3^e trimestre, car ils peuvent provoquer la fermeture anticipée du canal artériel chez le fœtus. L'association AINS et stérilet a longtemps été contre-indiquée du fait d'une diminution théorique d'efficacité du stérilet en présence de l'AINS. En fait, cette affirmation n'ayant jamais pu être confirmée, cette association est autorisée.

L'association antivitamin K-AINS (classique, aspirine et coxibs) est décon-

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

seillée, car les AINS peuvent entraîner une augmentation de la concentration sérique en antivitamine K et donc une augmentation du risque hémorragique. Cependant, en cas de nécessité, cette association est possible mais demande alors des contrôles rapprochés de l'INR (rapport normalisé international), une fois par semaine les 2 premiers mois.

CONCLUSION

La récente mise sur le marché d'une nouvelle famille d'AINS, les coxibs, a apporté son lot de bonnes nouvelles, tant attendues par le prescripteur. Ces nouveaux AINS réduisent de 50 % le risque d'ulcères gastro-duodénaux ou de leurs complications. L'enthousiasme licite provoqué par ce résultat est cependant actuellement tempéré par quelques interrogations qui n'ont pas aujourd'hui de réponse. En particulier, la question du risque cardiovasculaire sous coxibs n'est pas encore résolue. Tous les AINS, y compris les coxibs, conservent une liste importante d'effets secondaires heureusement rares mais parfois graves. Ainsi, malgré la légitime image positive que possèdent les AINS auprès du grand public et des médecins, renforcée par la médiatisation récente de nouvelles molécules, la vigilance du prescripteur reste d'actualité. ■

SUMMARY

Non steroidal anti-inflammatory drugs

Francis Berenbaum

Non steroidal anti-inflammatory drugs have the highest rate of prescription in the world due to their efficacy in counteracting inflammation, pain, fever and blood clot (with low-dose aspirin). This therapeutic class has been recently widened by a new family of NSAID, namely COX-2 selective inhibitors or coxibs. A 50%-reduction in the rate of gastric ulcers and bleeding has been achieved with coxibs. However, some questions remain unanswered yet, such as the cardiovascular issue with coxibs.

Although the tolerability of NSAIDs is generally good, some well-established good clinical practices avoid the rare unexpected events which could sparsely occurred.

Rev Prat 2003 ; 53 : 502-6

RÉFÉRENCES

1. Berenbaum F. Cyclo-oxygenases and cyclooxygenase inhibitors: is a new class of drugs in the making? *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 634-40.
2. Berenbaum F. Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Rev Prat* (à paraître).
3. Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488-92.
4. Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 117-28.
5. Dougados M, Behier JM, Jolchine I et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-5.
6. Pendleton A, Arden N, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-44.
7. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
8. Pincus T, Koch GG, Sokka T et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1587-98.
9. Brandt KD. Simple analgesics versus NSAID. *J Rheumatol* 2002; 29: 640-2.
10. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
11. Voutilainen M, Mantynen T, Farkkila M, Juhola M, Sipponen P. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use on the prevalence of dyspepsia and uncomplicated peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 817-21.
12. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153-8.
13. Chan FK, To KF, Wu JC et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
14. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter* eradication for lesion prevention. *Lancet* 1998; 352: 1016-21.
15. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
16. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
17. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K et al. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 387-97.
18. Harris CJ, Brater DC. Renal effects of cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 603-10.
19. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85-95.
20. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2772-7.
21. Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-8.
22. Ribard P, Gaudouen C, Gaudouen Y, Dryll A. Accidents cutanés des anti-inflammatoires non stéroïdiens. In: De Sèze, Rycckwaert A, Kahn MF, Kuntz D, Dryll A, Guérin C (eds). *Actualités rhumatologiques présentées au praticien*. Paris: Expansion Scientifique Française, 1987: 326-35.
23. Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 142.